

II. melléklet

Tudományos következtetések és a forgalomba hozatali engedélyek feltételeit érintő változtatások indoklása

Tudományos következtetések

A Zinacef és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) tudományos értékelésének általános összefoglalása

A Zinacef cefuroxim-nátriumot tartalmaz, amely egy második generációs cefalosporin antibiotikum. A cefuroxim baktericid hatást fejt ki a sejtfalszintézishez (peptidoglikán-szintézishez) szükséges bakteriális enzimek gátlása révén, ami végül sejthalálhoz vezet. A Zinacef-et Európában először a nyolcvanas évek elején engedélyezték, és parenterális készítmények formájában kapható. A Zinacef-et felvették az alkalmazási előírás harmonizációját igénylő gyógyszerek listájára, a tagállamok által a fent említett termék forgalomba hozatali engedélyezésére vonatkozóan hozott eltérő nemzeti határozatok miatt. Ezért a 2001/83/EK irányelv 30. cikke értelmében egy betérjesztést kezdeményeztek az említett eltérések megoldása és a terméktájékoztató európai unióbeli harmonizációja érdekében.

4.1 pont Terápiás javallatok

A CHMP megállapította, hogy a nemzeti szinten engedélyezett javallatok nagymértékben eltérnek egymástól, és ezért felülvizsgálta az egyes indikációkkal és betegkorcsoportokkal kapcsolatosan rendelkezésre álló adatokat.

Közösségben szerzett pneumonia

A CHMP megállapította, hogy bár csak egyetlen kettős-vak vizsgálatot nyújtottak be, további összehasonlító kontrollos és randomizált klinikai vizsgálatok is benyújtásra kerültek, amelyek közül néhányat nemrégiben folytattak le, és amelyek igazolták a cefuroxim megfelelő hatásosságát. A CHMP ezért megállapította, hogy elegendő adat áll rendelkezésre a felnőttkori indikációk támogatására, a felnőttkori hatásossági adatokat pedig extrapolálni lehet a gyermekpopulációra. A CHMP elfogadhatónak találta a javallatokat minden populáció számára.

Krónikus bronchitis akut exacerbációja

A CHMP észrevételezte a benyújtott kettős-vak, összehasonlító, randomizált klinikai vizsgálatot és megfelelőnek találta az elrendezését. Mivel a vizsgálat a cefuroxim non-inferioritását igazolta, a CHMP elfogadhatónak tartotta az indikációt.

Felső légúti fertőzések

A CHMP úgy vélte, hogy a javasolt indikáció megfogalmazása túl általános és leszögezte, hogy a legtöbb felső légúti fertőzés jól reagál a szájon át alkalmazott kezelésre vagy magától meggyógyul. A CHMP áttekintette a bemutatott klinikai vizsgálatokat, de úgy vélte, hogy az adatok nem elégségesek. A CHMP azt is megjegyezte, hogy a súlyos fül-, orr- és torokfertőzések korlátozott javallatában nem áll rendelkezésre egyetlen összehasonlító placebokontrollos vagy kettős-vak vizsgálat sem. A CHMP ezért javasolta az indikáció eltávolítását a terméktájékoztatóból.

Húgyuti fertőzések

A CHMP tekintetbe vette a benyújtott tizenegy kisebb nem összehasonlító, és a két nyílt elrendezésű, összehasonlító vizsgálat adatait. A CHMP megjegyezte, hogy nagy mennyiségű klinikai tapasztalat áll rendelkezésre a cefuroxim használatát illetően ebben a javallatban. A CHMP azt is megjegyezte, hogy kevés kezelési lehetőség áll rendelkezésre a pyelonephritises terhes nők esetében. Összefoglalva: a CHMP a „szövődményes húgyuti fertőzések a pyelonephritist is ideértve” indikációt elfogadhatónak találta.

Bőr- és lágyrészfertőzések

A CHMP áttekintette a benyújtott adatokat, és egyetértett azzal, hogy a bőr- és lágyrészfertőzéseket leggyakrabban okozó baktériumfajták, a staphylococcusok és streptococcusok érzékenyek a cefuroximra. A benyújtott adatok alapján a CHMP a „lágyrészfertőzések: cellulitis, erysipelas és sebfertőzések” indikációt elfogadhatónak találta.

Csont- és ízületi fertőzések

A rendelkezésre álló kisebb, nem összehasonlító vizsgálatok adatainak áttekintése után a CHMP az adatokat nagyon korlátozottnak, a vizsgálatok módszertanát pedig vitathatónak találta. A CHMP úgy vélte, hogy a csontpenetrációval kapcsolatos adatok nem ellensúlyozzák a támogató klinikai adatok hiányát. A CHMP ezért javasolta az indikáció eltávolítását a terméktájékoztatóból.

Szülészeti és nőgyógyászati fertőzések

A CHMP áttekintette a benyújtott két nyílt elrendezésű klinikai vizsgálatot, és kijelentette, hogy a cefuroxim a szülészeti és nőgyógyászati fertőzésekben kimutatott számos baktériumfajtaival szemben inaktív, a már eleve meglévő, vagy a szerzett rezisztencia miatt. A CHMP úgy vélte, hogy ez a javallat nem kellően megalapozott, ezért javasolta eltávolítását a terméktájékoztatóból.

Gonorrhoea

A CHMP áttekintette a benyújtott vizsgálatokat, amelyek többségében a cefuroximet probeneciddel kombinációban alkalmazták, és nem önmagában. A CHMP azt is megjegyezte, hogy bár a gonorrhoeával együtt leggyakrabban előforduló kórokozó a *Chlamydia trachomatis*, a forgalomba hozatal jogosultjai nem nyújtottak be kombinációs kezelésre (cefuroxim és más antibiotikum) vonatkozó adatokat, *N. gonorrhoeae* és *C. trachomatis* kórokozók, vagy *N. gonorrhoeae* és anaerob baktériumokkal egyidejűleg fertőzött betegek kezelésére. A CHMP úgy vélte, hogy a rendelkezésre álló adatok nem támasztják alá ezt a javallatot, ezért javasolta eltávolítását a terméktájékoztatóból.

Septicaemia és meningitis

A CHMP áttekintette a septicaemiával kapcsolatos vizsgálatokat, amelyek régi keletűek és nem összehasonlítható jellegűek voltak, továbbá kisszámú beteganyagra vonatkoztak. A vizsgálatokat olyan időszakban végezték, amelyben a szerzett rezisztencia még nem jelentett kritikus problémát. A meningitist illetően a CHMP megjegyezte, hogy a legtöbb vizsgálatban a *H. influenzae*, a *N. meningitidis*, a *S. pneumonia* és a *S. aureus* (nem MRSA) baktériumfajták domináltak, ami nem tükrözi a jelenlegi uniós helyzetet, amikor is az aerob Gram-negatív bacilusok egyre gyakrabban szerepelnek kórokozóként. A CHMP azt a következtetést vonta le, hogy a klinikai, illetve az antimikrobiális érzékenység tesztelésével foglalkozó európai bizottságtól (EUCAST) származó adatok nem támasztják alá a meningitis kezelését. Összefoglalva, a CHMP úgy ítélte meg, hogy az adatok nem elegendőek a septicaemia és meningitis javallatok alátámasztására, ezért javasolta eltávolításukat a terméktájékoztatóból.

Intraabdominalis fertőzések

A CHMP áttekintette a benyújtott adatokat és tekintetbe vette a fertőzések eloszlását a javasolt indikáció alátámasztására benyújtott két legnagyobb kiterjedésű vizsgálatban, habár a cefuroxim nem alkalmas a Gram-negatív, nem fermentáló baktériumok okozta fertőzések kezelésére. Összefoglalva: a CHMP elfogadhatónak találta a javallatot.

Profilaxis

A cefuroxim esetében javasolt különböző profilaktikus célú javallatokat alátámasztó valamennyi benyújtott adat áttekintése után a CHMP úgy vélte, hogy a „*Gastrointestinalis (nyelőcsövet is ideértve), ortopédiai, cardiovascularis és nőgyógyászati (császármetszést is ideértve) műtétek fertőzés elleni profilaxisa*” indikáció elfogadhatónak tekinthető.

Javallatok újszülöttek esetében

A CHMP áttekintette az újszülöttekkel kapcsolatos adatokat, az adagolási tartományra és időtartamra vonatkozó adatokat is ideértve. A CHMP meghatározása szerint újszülötteknek a 3 hetesnél fiatalabb csecsemők tekintendők, és egyetértett azzal, hogy a cefuroximet hosszú évek óta alkalmazzák újszülötteknél mindenféle komoly biztonságossági aggály nélkül. A CHMP egyetértett azzal, hogy az újszülötteknek a csecsemőkhöz hasonló napi adagolásban (30–100 mg/kg/nap) lehet adni a gyógyszert, de ritkábban, 2 vagy 3 adagra elosztva, a hosszabb szérumszint felezési idő miatt.

Összefoglalva, a CHMP a következő harmonizált javallatokat és megfogalmazást fogadta el a 4.1 ponttal kapcsolatosan:

„A Zinacef a felnőttek és gyermekek (az újszülötteket is ideértve, születéstől fogva) alábbiakban felsorolt fertőzéseinek kezelésére javallt (lásd a 4.4 és 5.1 pontokat).

- Közösségben szerzett pneumonia
- Krónikus bronchitis akut exacerbációja
- Szövődményes húgyuti fertőzések, a pyelonephritist is ideértve
- Lágyrészfertőzések: cellulitis, erysipelas és sebfertőzések
- Intraabdominalis fertőzések (lásd a 4.4 pontot)

- *Gastrointestinalis (nyelőcsövet is ideértve), ortopédiai, cardiovascularis és nőgyógyászati (császármetszést is ideértve) műtétek fertőzés elleni profilaxisa*

Az olyan fertőzések kezelése és megelőzése esetében, amelyekben nagy valószínűséggel anaerob organizmusok is szerepet játszanak, a cefuroximet a megfelelő antibiotikummal kiegészítve kell alkalmazni.

Figyelembe kell venni az antibiotikumok megfelelő használatával kapcsolatos hivatalos iránymutatást is.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A CHMP megállapította, hogy a nemzeti szinten engedélyezett adagolások és javallatok között jelentős eltérések vannak, ezért felülvizsgálta a rendelkezésre álló adatokat egy harmonizált 4.2 pont alátámasztásához. A CHMP áttekintette az adagolási javallatokat minden egyes indikáció esetében. A CHMP egyetértett azzal, hogy a szokásosan alkalmazott intravénás és intramuszkuláris adagolási rend (pl. 750–1500 mg 8 óránként adva) várhatóan hatásos olyan mikroorganizmusokkal szemben, amelyek minimális gátló koncentrációja (MIC) legfeljebb 8 µg/ml. A CHMP úgy vélte, hogy a parenterálisan adagolt cefuroximmal szemben legkevésbé érzékeny baktériumok közé főként az Enterobacteriaceae törzsek tartoznak (nevezetesen az *E. coli*, a *P. mirabilis* és a *Klebsiella* fajok). Ezért a CHMP, követve az EUCAST által az Enterobacteriaceae törzsek esetében megállapított 8 µg/ml-es töréspontot, 1500 mg 8 óránkénti adagolását javasolta a fent említett baktériumok esetében.

A CHMP javasolta a parenterálisról orálisra váltó szekvenciális terápiás lehetőség eltávolítását tekintettel arra, hogy a szájon át adható készítményre váltáskor az aktív gyógyszer-expozíció jelentős mértékben csökken.

A károsodott vesefunkciójú betegeket illetően a CHMP áttekintette az adatokat és úgy vélte, hogy az ajánlott adagolási irányelvek elfogadhatóak. A károsodott májfunkciójú betegeket illetően a CHMP kijelentette, hogy a májfunkciózavar várhatóan nem befolyásolja a cefuroxim farmakokinetikáját. Az alkalmazás módjával kapcsolatosan a CHMP kijelentette, hogy a Zinacef-et intravénás injekció formájában kell beadni 3–5 perc alatt közvetlenül a vénába, vagy 30–60 perc alatt infúzió formájában, vagy mély intramuscularis injekció formájában. Összefoglalva, a CHMP elfogadta a 4.2 pont harmonizált megfogalmazását.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató egyéb pontjainak kisebb eltérései

A CHMP elfogadta továbbá a Zinacef alkalmazási előírásának többi pontjára vonatkozó harmonizált megfogalmazást is, továbbá a címkeszöveget és a betegtájékoztatót is megváltoztatta az elfogadott harmonizált alkalmazási előírással megegyezően.

Az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató módosításának indoklása

A betérjesztési eljárás célja az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációja volt. A forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott adatokat, a jelentéstevő és a társelőadó értékelő jelentését és a bizottságon belül folytatott tudományos vitát figyelembe véve a CHMP úgy vélte, hogy a Zinacef és kapcsolódó nevek előny-kockázat profilja kedvező.

Mivel

- a bizottság megfontolta a 2001/83/EK irányelv 30. cikke szerinti betérjesztést,
- a bizottság tekintetbe vette a Zinacef és kapcsolódó nevek esetében a terápiás javallatok, valamint az adagolás és alkalmazás pontokban, továbbá az alkalmazási előírás többi pontjában mutatkozó azonosított különbségeket,
- a bizottság felülvizsgálta a forgalomba hozatali engedély jogosultja által benyújtott, a terméktájékoztató javasolt harmonizációját indokló adatokat, amelyek többek között klinikai vizsgálatokból, a szakirodalomból és a klinikai dokumentációból származtak,

- a bizottság egyetértett az alkalmazási előírás, a címkeszöveg és a betegtájékoztató harmonizációjával, melyet a forgalomba hozatali engedély jogosultjai javasoltak,

a CHMP javasolta a Zinacef és kapcsolódó nevek (lásd I. melléklet) forgalomba hozatali engedélyeiben (melyek alkalmazási előírása, címkeszövege és betegtájékoztatója a III. mellékletben van feltüntetve) található feltételek módosítását.